

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1967 - N° 200

VALEUR DE LA CYTOLOGIE PLEURALE DANS LE DIAGNOSTIC DES PLEURÉSIES

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 13 Décembre 1967

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Claude THONNIER

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

né le 12 Juin 1942

à RODEZ (Aveyron)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1967 - N°

VALEUR DE LA CYTOLOGIE PLEURALE DANS LE DIAGNOSTIC DES PLEURÉSIES

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 13 Décembre 1967

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Claude THONNIER

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

né le 12 Juin 1942

à RODEZ (Aveyron)

FACULTE MEDICALE DE LYON

ANNEE 1921-1922

VALEUR DE LA CYTOLOGIE PLEURALE DANS LE DIAGNOSTIC DES PLEURISIES

THESE

PRESENTÉE

A LA FACULTE MEDICALE DE LYON

PAR

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

CLAUDE THOMAS

Le candidat s'engage à soutenir sa thèse le 15 décembre 1921

Le 10 décembre 1921

Signature du candidat



FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL de la FACULTE

Doyens Honoraires

Membre de l'Institut

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J. F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT

M. J. DORCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. TRILLAT - GARIN - GATE - GABRIELLE - SANTY - DUCLOS -
GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET - POLLOSSON - ENSELME -
WERTHEIMER - SARROUY - LACROIX - DECHAUME - BANSSILLON -

-:-:-:-

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale

MM. J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie - Virologie - Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique Carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie Pathologique
P. GIRARD	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale
M. GIRARD	Clinique Médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique Chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie Médicale
P. GALY	Physio-Pathologie des Voies Respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Premier Age
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique Endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie Générale et Pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique Stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantiles
J. DORCHE	Matière Médicale et Législation Pharmaceutique
L. MANSUY (1)	Neurochirurgie

(1) Professeurs à titre personnel

MM. L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J. F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie Cardiaque
M. PONT (1)	Médecine Générale
J. TRAEGER (1)	Pathologie métabolique et rénale
J. MATHIEU	Clinique Gynécologique
G. FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladie Infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie Biologique et Médicale
P. MAGNIN	Physiologie et Pathologie obstétricales
M. PLAUCHU (1)	Médecine générale
M. FRANCILLON	Séméiologie chirurgicale
M. THIVOLLET	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
GIROD	Histologie et Embryologie
X.....	Pathologie générale et expérimentale
X.....	Pathologie Chirurgicale

(1) Professeurs à titre personnel

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du Travail
THIVOLET	Hygiène
MALLEIN	Chimie analytique

MM. PINET
COLOMB

Electro-Radiologie
Dermatologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSSEL R.	Chimie biologique
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES Fr.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GIROD	Histologie et Embryologie
GRAS	Chimie biologique
COLIN	Médecine légale
BERTRAND	Chimie biologique
MARET	Chirurgie générale
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie

MM. CHOLLAT	Electro-radiologie
FLEURETTE	Bactériologie
FLANDROIS	Physiologie
MOREL	Hématologie
TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FREDERICH	Pharmacologie
DAUDET	Chirurgie infantile
BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
BOUVIER	Rhumatologie
FREYCON	Pédiatrie
LAPRAS	Neuro-chirurgie
PELLET	Physiologie
DUQUESNEL	Electroradiologie
DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
MOULIN	Dermato-Vénérologie
PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
MORGON	O. R. L.
PAUPERT-RAVAULT M.	Ophtalmologie
MOTIN	Anesthésiologie
PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
VAUZELLE	Anatomie pathologique
CZYBA	Histologie et Embryologie
CABANAC	Physiologie
TOURAINÉ	Pneumo-phtisiologie
BEL	Médecine générale et Thérapeutique
CHARVET	Gynécologie obstétrique
X.	Cancérologie
X.	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
VILLIERS	Chirurgie générale
LOUISOT	Chimie biologique et Chimie des Explorations fonctionnelles
COURJON	Neuro-Psychiatrie
MORNEX	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
RIFFAT	Hygiène
ROLLET	Pharmacie galénique
BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
NOTTER	Gynécologie obstétricale
de MOURGUES G.	Chirurgie générale
DUMONT Martial	Obstétrique
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
DEVIC	Médecine générale
SAUBIER	Chirurgie générale
DURAND	Urologie
HUGONNIER	Ophtalmologie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
GARDE	Médecine générale
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
PERRIN A.	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
MOUNIER-KUHN A.	Chirurgie générale
CHASSARD	Electro-radiologie
GARMIER	Obstétrique
DUMAS	Stomatologie
SCHNEPP	Orthopédie
NOEL	Médecine générale

-:-:-:-

Examineurs de la Thèse :

Président :

M. le Professeur J. BRUN

Assesseurs :

le Professeur Agrégé J. C. KALB

le Professeur Agrégé P. MOREL

le Professeur C. MOURIQUAND

o
o o

A mes parents

A ma femme

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. BRUN

Bien que nous n'ayons pas été son externe, nous avons eu la chance de bénéficier de son précieux enseignement.

Qu'il soit remercié de l'intérêt qu'il a manifesté à notre travail et de l'honneur qu'il nous fait d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse.

Aux membres de notre Jury de Thèse

- Monsieur le Professeur Agrégé J. C. KALB

Un semestre d'externat passé dans son service, nous a permis d'apprécier ses qualités cliniques et de bénéficier de son enseignement riche et clair.

Nous le remercions de nous avoir confié ce travail qui lui est cher et lui exprimons notre respectueuse reconnaissance.

- Monsieur le Professeur Agrégé P. MOREL

N'ayant pas eu le bonheur d'être son élève, nous apprécions particulièrement la marque de confiance qu'il nous donne en acceptant de juger notre thèse.

Nous l'en remercions très sincèrement et l'assurons de notre profond respect.

- Monsieur le Professeur C. MOURIQUAND

Il nous a initié à l'étude de la cytologie pleurale : nous avons pu ainsi admirer la rigueur et l'étendue de sa science.

Nous le remercions pour son apport essentiel à ce travail qui le passionne et lui exprimons notre profonde gratitude.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Docteur BOUDENES

Monsieur le Professeur DARGENT

Monsieur le Professeur PAPILLON

Monsieur le Professeur Agrégé KALB

Monsieur le Professeur Agrégé GUILLEMIN

Monsieur le Professeur TOLOT

Monsieur le Professeur LEVRAT

Monsieur le Professeur Agrégé LAMBERT

Monsieur le Professeur LARBRE

dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe.

Nous remercions

Madame le Docteur PISON

Assistante en Cytologie de la Faculté de Médecine de GRENOBLE.

Elle nous a fait part de sa pratique de la cytologie pleurale et a contribué avec gentillesse à l'élaboration de ce travail.

Nous lui présentons nos respectueux hommages.

Monsieur P. QUENEAU

Interne des Hôpitaux.

Il nous a aidé et conseillé pour l'élaboration et la correction de cette thèse.

Qu'il reçoive nos remerciements les plus sincères.

- A Monsieur le Médecin-Général Inspecteur BORON

Professeur Agrégé du VAL-DE-GRACE

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire et
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes.

- A Monsieur le Médecin-Colonel GROSSETETE

Bactériologiste des Hôpitaux des Armées

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction
Desgenettes

Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire

A nos Maîtres dans les Hôpitaux Militaires

- Monsieur le Médecin-Lieutenant Colonel FELIX

Professeur Agrégé du VAL-DE-GRACE

Chef du Service de Médecine de l'Hôpital Militaire
d'Instruction Desgenettes.

- Monsieur le Médecin-Colonel VITTORI

Professeur Agrégé du VAL-DE-GRACE

Chef du Service de Chirurgie de l'Hôpital Militaire
d'Instruction Desgenettes.

INTRODUCTION

Le diagnostic étiologique des pleurésies reste souvent encore des plus ardues, et, à côté des critères cliniques et radiologiques, l'analyse systématique du liquide pleural représente un temps capital. Cette analyse s'effectue dans un triple domaine, chimique, bactériologique et cytologique, ce dernier étant celui auquel nous consacrons cette étude. En effet, une étude cytologique systématique des 52 dernières observations de pleurésies hospitalisées en 2 ans dans le service de pneumo-phtisiologie du Docteur KALB, nous a permis de mettre en évidence l'apport de la cytologie pleurale au diagnostic étiologique des pleurésies.

Nous rappellerons l'historique de la cytologie pleurale en précisant les principales étapes de son étude. Puis, nous préciserons les principaux problèmes pratiques de prélèvement et de coloration.

Une étude cytologique détaillée de la cellule mésothéliale nous permettra de comprendre les difficultés d'interprétation qu'elle pose avec les cellules cancéreuses.

Nous étudierons ensuite les cellules malignes rencontrées dans le liquide pleural en donnant nos critères de malignité que nous comparerons avec ceux des principaux auteurs.

Nous présenterons l'étude de nos 52 observations de pleurésie en développant particulièrement les 17 d'entre elles qui sont des pleurésies malignes, primitives et métastatiques.

De la confrontation des données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques, avec les résultats de la cytologie pleurale, apparaîtra la valeur de cette technique en même temps que ses limites (faux positifs et faux négatifs).

o^o o

CHAPITRE I

HISTORIQUE

L'étude cytologique des épanchements des séreuses coelomiques est née dans la seconde moitié du XIXe siècle. C'est à LUCKE et KLEBS, en 1867, qu'on attribue la première observation de cellules cancéreuses dans un liquide d'ascite secondaire à un épithélioma ovarien. Jusqu'à la fin de ce siècle, il faut retenir les travaux de QUINCKE, en 1882, qui différencie les épanchements pleuraux à prédominance de polynucléaires et les épanchements à prédominance de cellules mononucléées et les travaux de SCHWALBE (1891) et RIEDER (1895) qui ont cherché à grouper les anomalies des cellules tumorales. Ces derniers ont observé "le polymorphisme de ces cellules, le nombre important des vacuoles et les atypies des noyaux en division".

Le début du XXe siècle est marqué par les travaux de WIDAL et de son école, exposés dans la thèse de RAVAUT (PARIS 1901). Ils ont été les premiers à étudier la cytologie dans chaque type de pleurésies. Ils distinguaient les pleurésies tuberculeuses et "les autres pleurésies", laissant aux pleurésies cancéreuses la place des "pleurésies consécutives à des tumeurs du poumon".

En 1928, QUENSEL expose de façon très nette la question du diagnostic spécifique de la cellule néoplasique dans les liquides de ponction, en insistant particulièrement sur les différences qu'il y a entre cette cellule et la cellule mésothéliale, la distinction étant, d'une part, le fait d'une technique personnelle de coloration (bleu de méthylène et bleu soudan), d'autre part l'inégalité de taille des cellules, des noyaux et des nucléoles.

En fait, la cytologie des épanchements, comme les autres cytologies, a eu des progrès relativement lents à cause de l'imperfection de la technique rendant difficile l'affirmation de la malignité.

Une nouvelle ère de la cytologie naît avec Papanicolaou en 1943. L'application de ses techniques à la cytologie des épanchements a suscité de nombreux travaux tant étrangers que français. D'autres techniques ont été utilisées, en particulier la coloration de MAY-GRUNWALD-GIEMSA, et l'ensemble de ces recherches a constitué la base théorique de notre étude.

Quelle que soit la méthode utilisée, tous les auteurs soulignent la difficulté du diagnostic de la cellule cancéreuse. DELARUE (8) souligne que "les carac-

tères morphologiques des macrophages inflammatoires peuvent prendre une morphologie pseudo-néoplasique".

La plupart des auteurs (DELARUE et LAUMONIER (8), PIERSON et LAMY (20), LAGEZE et GALY (15), de GRAILLY et coll. (7), JOHNSON (17), etc...) constatent également un nombre relativement important de pleurésies cancéreuses sans cellules néoplasiques dans le liquide d'épanchement et soulignent que l'absence de cellules malignes ne veut pas dire absence de cancer, ce que nous serons amenés à développer dans le chapitre de l'interprétation des faux négatifs.

Nous voudrions cependant montrer aujourd'hui, que les progrès actuels des méthodes cytologiques permettent plus fréquemment d'affirmer la malignité d'un épanchement pleural.

o
o o
o

CHAPITRE II

TECHNIQUE ET ETUDE CYTOLOGIQUE

A - TECHNIQUE

Un certain nombre d'impératifs sont à respecter : comme il a été remarqué il est important que le cytologiste reçoive dans les délais les plus brefs le liquide de ponction afin de mettre en route immédiatement les techniques cytologiques. Le non-respect de cette précaution hypothèque d'une façon irréversible la qualité des résultats.

Au cas où les délais dans le transport sont prévisibles, une conservation au réfrigérateur à $+ 4^{\circ}$ est souhaitable (24). On saura que malgré ces précautions un certain nombre de liquides pour des raisons indéterminées se conservent très mal.

Les prélèvements se feront sur tubes contenant 1 goutte d'héparine afin d'éviter la coagulation éventuelle du liquide qui rendrait l'examen cytologique de très mauvaise qualité voire ininterprétable.

On se rappellera que plus la quantité de liquide envoyé au laboratoire est importante, meilleure risque d'être la réponse du cytologiste. Certains auteurs (24) insistent sur la nécessité pour celui-ci d'être en possession de tout le liquide prélevé ou au moins de celui retiré en fin de prélèvement, les phénomènes de sédimentation le rendraient plus riche en éléments cellulaires. Nous n'avons pas pratiqué d'étude cytologique systématique sur des échantillons prélevés en début et en fin de ponction, mais habituellement nous n'avons pas trouvé de modification cytologique formelle pour ces différents prélèvements. Dans une observation cependant, seul le prélèvement de fin de fonction a montré la présence de cellules malignes qui n'existaient pas sur l'échantillon initial. Bien entendu s'il s'agit d'un épanchement mineur le cytologiste devra se contenter de ce que peut lui envoyer l'opérateur.

Le liquide devra être ensuite centrifugé à 1500 à 2000 tours minute pendant 20 minutes et le culot de centrifugation étalé comme s'il s'agissait d'un étalement hématologique.

Le choix de la coloration est avant tout dicté par le conditionnement de l'œil de l'observateur. Si celui-ci est un familier de la cytologie exfoliative, il préfè-

rera la méthode de Papanicolaou. Si par contre, comme c'est souvent le cas, il s'agit d'un hématologiste il s'adressera tout naturellement à la technique de May Grunwald-Giemsa.

En fait, ces deux méthodes se complètent et affirmer la supériorité de d'une sur l'autre n'a aucun sens. Le May Grunwald Giemsa modifie moins la taille des cellules que le Papanicolaou où la fixation se fait à l'état frais.

B - ETUDE CYTOLOGIQUE

1 - Etude cytologique de la cellule mésothéliale

Le problème le plus important de la cytologie des épanchements des séreuses est celui de la cellule mésothéliale.

La cellule mésothéliale, son nom l'indique, représente un élément de nature conjonctive, disposée avec ses semblables en membrane cellulaire unistratifiée et pavimenteuse à la superficie des séreuses (plèvres, péritoine, péricarde, synoviale, etc...). Cette disposition qui rappelle une structure épithéliale n'est encore une fois et en fait qu'une organisation purement conjonctive. D'ailleurs les capacités fonctionnelles de la cellule mésothéliale (particulièrement sa transformation macrophagique) en font foi. La membrane mésothéliale repose sur un chorion conjonctif peu épais dans lequel les vaisseaux sanguins et surtout lymphatiques sont abondants.

Ces structures conjonctives présentent les mêmes réactions à diverses sollicitations (inflammatoires en particulier) que tout autre tissu conjonctif.

Les incitations inflammatoires (bénignes ou malignes) ou mécaniques et vasculaires (insuffisance cardiaque) provoquent souvent la mobilisation et l'hyperplasie des cellules de la membrane mésothéliale.

Colorées au May-Grunwald-Giemsa, les cellules qui la composent sont de taille. Celle-ci est cependant moins élevée que pour la plupart des cellules malignes, nous la verrons, mais la polyploidie éventuelle de l'élément peut amener à un volume qui prête à confusion.

Elle est arrondie en général. Ses contours sont très rarement irréguliers.

Le noyau, lui aussi arrondi, parfois ovalaire, est très régulier. La chromatine est constituée par des filaments relativement minces, à mailles plus ou moins écartées, mais n'ayant cependant pas la délicatesse de la chromatine en voilette de l'hémocytoblaste. L'aspect filamentaire est souvent remplacé par une chromatine en grains fins et serrés. L'allure en mottes est rare sauf dans la cellule sénescence. Le noyau est porteur de 1 à 2 nucléoles, parfois plus. Ils sont en général de taille semblable parfaitement arrondis très rarement déformés. On ne se laissera pas impressionner par la taille ni par la basophilie nette de ce nucléole qui témoigne de l'abondance protéique dans la cellule. Nous verrons que les caractères nucléolaires de la cellule maligne sont très intéressants à considérer, mais on exigera, pour les retenir, une augmentation de nombre ou de volume nettement au delà

de ce que peut présenter la cellule mésothéliale.

En cas d'hyperplasie, la cellule mésothéliale peut être plurinucléée. Cette image n'a aucune signification diagnostique. Les noyaux sont rares (2 ou 3) ou très nombreux, leur forme est conservée. Les déformations par pression réciproque peuvent parfois cependant se voir, bien que cette dernière image doive alerter le cytologiste. Dans les mêmes circonstances (hyperplasie mésothéliale) le noyau peut être unique mais polyploïde et alors de très grande taille. Dans ces conditions s'il est souvent arrondi, il est volontiers déprimé discrètement par le centre cellulaire. La confusion avec un noyau de cellule maligne est ici un risque.

La cellule mésothéliale est éventuellement observée en mitose. Celle-ci est toujours d'aspect normal. Cette circonstance est relativement rare, même dans les fortes hyperplasies. On peut se demander alors si son mode de division ne serait pas plus fréquemment l'amitose.

Le caractère principal du cytoplasme de la cellule mésothéliale est son intense basophilie due à sa richesse en acide ribonucléique. Elle suggère donc l'intensité de la protéinogénèse et l'existence, bien inconstante, de vacuoles peut venir confirmer l'activité sécrétoire vraisemblable de la cellule.

Les contours de celle-ci, très réguliers d'habitude, peuvent pourtant présenter de petites projections du hyaloplasme périphérique qui pourraient être les témoins d'un processus de clasmatose (seul la microcinématographie en contraste de phase de cellules vivantes permettrait d'affirmer ceci). Les images en languette se retrouvent beaucoup plus prononcées et plus nombreuses dans les cellules malignes.

L'évolution de la cellule mésothéliale se fait très volontiers vers la macrophage et rapidement dans un liquide hémorragique, elle s'empare des globules rouges, les détruit et se charge du fer de l'hémoglobine. Ailleurs ce sont des restes nucléaires ou cytoplasmiques de cellules détruites (polynucléaires dans un liquide purulent par exemple) qui s'observent. Parfois, il s'agit d'un liquide chyliforme, ces macrophages sont alors bourrés d'inclusions lipidiques. D'autres enclaves sont éventuellement visibles, mais leur nature souvent obscure. Elles sont fréquemment représentées par quelques vacuoles plus ou moins grandes. C'est là peut-être aussi un signe de sénescence que la vacualisation de la cellule. Son gonflement oedémateux, dans ces circonstances, le transforme volontiers en un élément univacuolé avec un noyau repoussé à la périphérie et dont l'allure générale peut prêter à confusion avec certaines cellules malignes. Comme nous le verrons plus loin, la notion de taille devient alors très importante.

Les cellules mésothéliales sont isolées les uns des autres dans le liquide. Cependant, leur hyperplasie s'accompagne volontiers d'accumulation en amas de quelques cellules. Même lorsque ces amas sont très importants et les morphologies cellulaires difficiles à saisir donc, il faut se garder de les assimiler à des amas semblables que l'on peut trouver au cours de certaines métastases. A signaler, en particulier, qu'il peut arriver que les cellules mésothéliales de ces amas se systématisent autour de quelque produit de sécrétion évoquant étrangement une structure glandulaire. Les critères cytologiques sont souvent particulièrement difficiles à préciser dans ces cas et l'étude approfondie de la structure nucléaire sera nécessaire.

2 - Le contexte cytologique

La cellule mésothéliale, caractéristique du liquide pleural, n'est pas seule présente dans un étalement. Parfois même elle ne s'y trouve pas.

Le contexte cellulaire est varié. Les préparations sont toujours plus ou moins riches en hématies. Cette hémorragie microscopique n'a certainement pas la signification péjorative de l'hémorragie macroscopique. L'épanchement sanguin peut être si abondant que la cytologie est celle d'un hémogramme. Les globules rouges entraînent souvent une réaction macrophagique dont il a été question à propos de la cellule mésothéliale. Ces globules rouges présentent parfois des signes importants d'hypochromie qui peuvent faire penser que les hémorragies ont été importantes au point d'épuiser les réserves martiales du sujet ou que le sujet soit dans un état tel que certains troubles du métabolisme du fer ont perturbé l'hémoglobination des hématies.

Les cellules lymphoïdes sont très fréquemment représentées quelle que soit l'étiologie de l'épanchement. On les trouve sous la forme du petit lymphocyte de l'hématologiste, mais beaucoup plus souvent il s'agit d'un lymphocyte de plus grande taille que, dans un ganglion lymphatique, on appellerait prolymphocyte.

Les lymphoblastes peuvent exister aussi en petit nombre dans un épanchement très inflammatoire. Il faut se garder de les interpréter dans le sens d'une hémopathie maligne lymphoïde. Le problème se posera cependant s'ils apparaissent particulièrement nombreux. Ce fond lymphoïde, même quand il est très exubérant, ne permet aucunement de s'orienter spécialement vers telle ou telle sorte d'inflammation, tuberculeuse en particulier, encore que celle-ci s'accompagne en général d'une forte hyperplasie lymphoïde.

Les plasmocytes peuvent se voir dans un contexte lymphoïde abondant,

plus rarement en l'absence de celui-ci. Il n'est pas rare, lorsqu'ils sont abondants qu'il s'accompagnent de leurs précurseurs : proplasmocytes et même plasmoblastes. Une plasmocytose pleurale ne devrait pas conduire l'hématologiste à interpréter cette réaction comme il le ferait éventuellement pour une moëlle osseuse d'adulte, à savoir une réaction paranéoplastique. Si elle peut être rencontrée dans un liquide malin, elle est observée dans des inflammations bénignes.

Les polynucléaires appartiennent surtout au groupe des neutrophiles. Ils seront dégénérés, bien sûr, en cas de purulence, mais en dehors de cette circonstance, ils peuvent être très nombreux et intacts au point de vue morphologique. Une étude approfondie mériterait d'être faite pour interpréter cette polynucléose. Est-elle caractéristique d'une pleurésie en voie d'installation, c'est-à-dire d'une période aigüe du processus ou non ?

La polynucléose à éosinophiles appartiendrait à des épanchements chroniques, mais certaines affections aiguës, comme le pneumo-thorax spontané (3) ou un traumatisme thoracique, pourraient se caractériser par l'abondance de cette sorte de cellule. En fait, dans notre expérience, nous avons aussi vu de nombreux polynucléaires éosinophiles dans des liquides malins.

Les polynucléaires basophiles se voient très rarement. Les mastocytes n'ont été rencontrés qu'une seule fois dans notre expérience.

Par contre l'existence d'histio-monoblastes est une éventualité qui n'est pas rare. On ne sait si ces cellules dérivent ou non de la cellule mésothéliale. Elles peuvent, en tout cas, présenter des phénomènes de macrophagie. L'hématologiste est parfois tenté de s'y arrêter, voire de les interpréter d'une façon péjorative tant leur morphologie lui rappelle des processus du type réticulose histiomonocytaire. Il faut savoir que les dystrophies cellulaires rappelant cette affection n'ont, en général, aucune valeur.

En définitive le "contexte" cytologique, si varié d'un cas semblable à un autre, n'a aucune valeur d'orientation et c'est bien là encore une des difficultés de la cytologie des épanchements.

3 - Etude cytologique de la cellule maligne épithéliale

Si les caractères morphologiques de la cellule maligne épithéliale permettent, dans bien des cas, de l'identifier sur les étalements et surtout de bien la distinguer de la cellule mésothéliale, il arrive, et ceci est le grand problème de la cytologie des séreuses, que la distinction entre ces deux éléments soit très délicate.

Nous avons examiné précédemment l'aspect de cette cellule mésothéliale. Nous allons ici décrire les caractères essentiels de la cellule maligne épithéliale en général, puis évoquer quelques points soulevés par la littérature. La description qui suit concerne des préparations colorées au May-Grunwald-Giemsa. Les critères de malignité particulièrement les critères nucléaires diffèrent sensiblement d'avec ceux observés par la méthode de Papanicolaou, comme nous le verrons.

Un des caractères les plus constants, mais en aucun cas suffisant de cette cellule maligne est son augmentation de taille. Ce caractère n'a pas retenu l'attention des auteurs qui utilisent la méthode de Papanicolaou, sans doute la technique de fixation explique-t-elle en partie la différence d'observation. Elle est frappante, en général, chez un élément mononucléé, mais elle ne dépasse pas toujours les dimensions de cellules mésothéliales plurinucléées ou à noyau polyploïde si fréquentes dans les hyperplasies mésothéliales. Cette augmentation de taille concerne aussi le noyau cellulaire, mais là encore, on n'oubliera pas les proportions importantes que peuvent prendre les noyaux polyploïdes des cellules mésothéliales. Les caractères nucléaires sont, en principe, évocateurs de la malignité.

En pratique, c'est bien souvent un ensemble de signes aussi bien cytoplasmiques, nous le verrons, que nucléaires qui orientent l'observateur.

La chromatine se présente ou bien en un réseau très fin de filaments qui évoque assez la structure en "voilette" classique de l'hémocytoblaste ou bien en un réseau beaucoup plus épais à larges mailles limitant des zones optiquement vides. Souvent une direction préférentielle de ces mailles lui donne un aspect "peigné". Ailleurs, cette chromatine se dispose en mottes plus ou moins épaisses et irrégulières. Parfois enfin, c'est une allure "granitée" qu'elle donne au noyau. Elle se constitue alors en très petits amas serrés laissant cependant voir entre eux de petits espaces clairs de nucléoplasme.

Les contours de ce noyau sont irréguliers contrairement à ceux du noyau de la cellule mésothéliale. Ils peuvent être déformés par une grande vacuole cytoplasmique. Ou bien ils sont, ceci est fréquent, polycycliques et l'on a parfois de la difficulté à affirmer la présence d'un seul noyau. La plurinucléation n'est pas rare, du reste. Son caractère principal est l'anisonucléose que l'on ne rencontre pas dans la cellule mésothéliale polynucléée. Ajoutons la déformation par lobulation ou par pression réciproque des divers noyaux amenant -cette dernière- jusqu'à des images de "cupping".

Il peut arriver que le noyau forme une masse plus ou moins muriforme. Cet aspect est le fait de véritables bourgeonnements et ce phénomène peut aller jusqu'à la fragmentation de certaines parties du noyau, les "micronuclei" sont parfois

même porteurs de petits nucléoles. Ces images reflètent les perturbations considérables de la mécanique de la mitose.

Ces noyaux sont nucléolés et la taille ou l'abondance de ces structures constituent un critère intéressant de malignité, encore qu'il ne soit pas formel. Rappelons que les nucléoles de la cellule mésothéliale sont au nombre de 1, 2 ou 3 au maximum, de taille variable dans de faibles limites et de forme parfaitement arrondie. Dans la cellule maligne, les nucléoles sont en général plus nombreux, très souvent plus gros, et éventuellement déformés. Ce dernier point est particulièrement évocateur lorsqu'il existe. Cependant le nucléole peut être unique, il est en général alors nettement augmenté de volume. Comme nous l'avons signalé plus haut, on l'observe parfois dans les "micronuclei". Signalons enfin que la basophilie nucléolaire n'est pas plus intense, sauf exception, que dans les nucléoles normaux de la cellule mésothéliale.

Les noyaux peuvent être en mitose. Il faut cependant souligner que cette éventualité n'est pas plus fréquente qu'au cours d'une hyperplasie mésothéliale simple et qu'en aucun cas elle ne peut être un signe d'appel sauf, bien entendu, si sa fréquence est trop grande et ses aberrations nettes. Celles-ci peuvent apparaître sous forme d'une distribution non équilibrée des chromosomes et surtout l'exclusion de la masse chromosomique de certains d'entre eux que l'on retrouve isolés dans le cytoplasme. Ou bien c'est une mitose multipolaire qui attire l'attention. Plus rarement des "ponts" chromosomiques ou des retards de migration sont visibles au moment de l'anaphase. L'examen cytologique ne permet évidemment pas d'observer un phénomène, très étudié ces dernières années et même proposé comme méthode diagnostique, les anomalies chromosomiques. Elles sont presque la règle dans ces cellules métastatiques et se caractérisent soit par des perturbations du nombre, soit par des perturbations de la structure des chromosomes. Nous n'entrerons pas dans les détails d'un sujet qui ne concerne pas directement notre propos, mais nous signalerons qu'au point de vue théorique la constatation de ces aberrations est d'un intérêt fondamental pour la carcinogénèse (21).

Bien que les modifications des caractères nucléaires soient le fondement du diagnostic de malignité, il nous a semblé que des modifications cytoplasmiques, sans spécificité peut-être, mais très fréquentes dans la cellule néoplasique, pouvaient aider à orienter les idées.

L'augmentation si fréquente de la taille du cytoplasme fait que le rapport nucléo-plasmatique paraît souvent peu perturbé.

La basophilie est la règle, mais elle est plus ou moins prononcée. Surtout elle peut apparaître irrégulière, en bande périnucléaire ou périphérique. Celle-

ci séparant la masse cytoplasmique d'une bande où les phénomènes de "bouillonnement" de la membrane ou de clasmatose paraissent actifs. Elle n'est que bien rarement plus prononcée que dans le cytoplasme de la cellule mésothéliale normale.

Celui-ci peut être porteur de vacuoles de tailles diverses. Soit microvacuoles très nombreuses et serrées les unes contre les autres volontiers dans les régions paranucléaires, soit vacuoles plus grosses et peu nombreuses, soit enfin, véritable "ballon" à 1 ou 2 exemplaires, déformant le cytoplasme et le noyau, allant jusqu'à évoquer la morphologie d'une cellule adipeuse (!) ou d'une bague à chaton. Il convient de souligner que la même image peut se voir dans les cellules mésothéliales sénescents et qu'il faut exiger la présence des critères nucléaires et de taille, avant d'affirmer la malignité. Signalons cependant que, rarement certains épithélioma muqueux de l'ovaire sont caractérisés dans leurs métastases pleurales ou péritonéales par une taille relativement faible de leurs éléments vacuolés.

Les contours cytoplasmiques attirent souvent l'attention par des projections en languettes qui les déforment. Des pincements semblent parfois vouloir isoler ces projections du reste du cytoplasme et il paraît plus que vraisemblable que ces images témoignent de phénomènes de clasmatose. S'ils peuvent certes se rencontrer dans la cellule mésothéliale, jamais leur taille, leur fréquence ou leur ampleur ne nous ont paru aussi grands que dans l'élément malin. Ces images suggèrent que la membrane cellulaire est le siège de phénomènes métaboliques très actifs et très particuliers à la cellule néoplasique. Rappelons qu'un des caractères de ces membranes est l'absence d'inhibition de contact. (28)

Il arrive que dans le cytoplasme on trouve englobé un ou quelques polynucléaires, parfois même une autre cellule maligne. Les enclaves d'autre nature sont rares.

Rappelons encore une fois le caractère accessoire des signes cytoplasmiques qui en aucune façon, à eux seuls, ne permettent d'affirmer ou de rejeter la malignité.

Certains auteurs se sont adressés à la cytochimie avec l'espoir que des réactions particulières seraient caractéristiques soit de la cellule mésothéliale normale (12) (18), soit de la cellule maligne. L'identification histochemique des vacuoles que l'on trouve chez ces dernières serait, comme le pensent certains auteurs, la "voie à suivre" (20). La méthode de BERTALANFFY (2) par fluorescence, après coloration à l'orangé acridine, n'a pas modifié le problème. On pouvait s'attendre du reste à une vive fluorescence rouge du cytoplasme de cellules mésothéliales normales au moins aussi nette si non plus, que celles des cellules malignes puisque la charge en A.R.N., comme le montre la basophilie cytoplasmique, paraît au moins

aussi abondante dans les premières que dans les secondes. Toutes ces méthodes restent encore incertaines et n'ont pas actuellement d'application pratique.

Les cellules malignes sont, en général, isolées dans le liquide pleural. Cependant, elles peuvent constituer des amas formés d'éléments de taille irrégulière où l'anisonucléose est nette, où la pression réciproque peut déformer les noyaux. La basophilie cytoplasmique engendre parfois une densité de coloration qui obscurcit l'image et ne permet guère l'étude cytologique, sauf au niveau des éléments périphériques de l'amas. L'aspect glanduliforme de ces amas est très rarement évident, mais ils peuvent prendre la forme de boyau plus ou moins allongé. La lumière, dans les conditions de l'étalement peut avoir disparu. On se méfiera pourtant d'assimiler hâtivement cet aspect à un tube glandulaire et l'on exigera bien d'autres signes avant de le considérer comme significatif.

Nous avons peu pratiqué la coloration de Papanicolaou.

CHRETIEN et PARIENTE (6) donnent une excellente description des critères de malignité avec cette méthode insistant surtout sur l'irrégularité chromatinienne et l'aspect boursoufflé des noyaux. A ce caractère que nous avons en effet retrouvé, ils ajoutent l'hyperchromasie nucléaire "allant jusqu'au noyau "opaque", dense et homogène" qui ne nous a pas frappé, sans doute par manque de pratique de cette technique.

Le nombre des cellules malignes est très variable d'un épanchement à l'autre, parfois considérable, ailleurs rare.

Certains auteurs mettent en garde contre des diagnostics de malignité faits sur un trop petit nombre de cellules (6). Si nous croyons cette mise en garde très sage et si nous nous gardons maintenant d'affirmer la malignité sur un nombre de cellules réduit à 2 ou 3, nous pensons que dans la mesure où les critères de malignité sont très nets, on peut évoquer le diagnostic même dans ces conditions.

Le cytologiste sait et le clinicien doit savoir que malgré l'observation des règles les plus strictes, le risque de faux positifs n'est pas nul. Certaines formes de sénescence de cellules mésothéliales peuvent, nous l'avons vu, prêter à confusion. Des auteurs (6) signalent des aspects particulièrement trompeurs chez les cardiaques, au cours des hémothorax traumatiques, erreurs que nous avons malheureusement faites une fois pour chacune de ces circonstances étrangères à ce travail. Ajoutons à ces causes le pneumothorax spontané et l'épanchement tuberculeux qui ont été également pour nous une fois l'occasion de faux positifs.

Ainsi, comme pour tous les auteurs (11) (20), nos résultats sont grévés de faux positifs que l'expérience, bien entendu, tend à diminuer, mais qui, dans l'opinion générale, ne peuvent pas être complètement éliminés. L'un de nous qui a dix-huit ans de pratique de la cytologie des séreuses en est encore à 3, 8% de faux positifs. On est loin des performances de la cytologie exfoliative.

Les résultats comportent aussi des faux négatifs. Ici, la responsabilité du cytologiste est bien moins engagée. En effet, si il est vraisemblable qu'il puisse passer à côté de cellules malignes, effectivement contenues dans l'épanchement -et il le fera d'autant plus que le liquide lui aura été envoyé avec parcimonie- dans un certain nombre d'épanchements, chez des sujets porteurs d'un cancer avéré, il n'existe effectivement pas de cellules malignes (17).

Le diagnostic d'origine des cellules malignes trouvées dans l'épanchement pleural est fort difficile. Autant il nous semble aisé de distinguer entre épanchement d'origine hématosarcomateuse ou épithéliale, autant dans ce dernier cas, il nous paraît hardi d'affirmer pouvoir le faire. Nous n'avons jamais osé aller si loin dans nos indications.

Il est curieux de constater la difficulté de diagnostiquer même un mésothéliome et là encore nous restons extrêmement prudents dans l'affirmation de ce diagnostic, certains cytologistes cependant (1) (5) croient pouvoir le faire avec une certaine assurance.

4 - Etude cytologique de la cellule maligne hématopoiétique

Beaucoup plus rarement l'épanchement témoigne d'une infiltration de la plèvre par un processus réticulaire ou hématopoiétique malin, tels le réticulosarcome, le lymphosarcome et les hématosarcomes d'une façon générale, y compris la maladie de Hodgkin.

Les problèmes morphologiques, donc l'identification du processus d'origine, sont relativement plus simples que pour les épithéliomas encore que, dans le milieu liquide de l'épanchement, l'aspect cellulaire puisse varier assez sensiblement de ce qu'il est dans un tissu solide (ganglion lymphatique ou moëlle osseuse par exemple). Nous n'y insistons pas car ils nous semblent pouvoir être, dans la plupart des cas, résolus par l'hématologiste. Ils viennent encore d'être très complètement envisagés dans un article récent. (13)

5 - Les critères de malignité

L'étude de la description des critères cytologiques des cellules malignes dans la littérature (3) (6) (7) (11) (16) (17) (20) (22) (24) (29) nous a permis non seulement d'en retenir un certain nombre, mais surtout de les classer selon la fréquence avec laquelle ils sont cités et la valeur que semble leur attribuer les auteurs. Ceci permet un classement très approximatif par ordre décroissant de l'importance reconnue à ces différents critères :

- Structure de la chromatine : on insiste surtout sur l'hyperchromasie, mais il s'agit en général de coloration au Papanicolaou. On a vu que cela ne rejoint pas notre impression (Giemsa).

- Forme du noyau : Cité avec pratiquement autant de fréquence ce critère nous paraît effectivement fondamental.

- Augmentation de taille et de nombre des nucléoles : nous la retenons aussi, en sachant qu'elle est loin d'être constante.

- Augmentation du rapport nucléocytoplasmique : citée autant de fois que le signe précédent. Elle nous paraît sans intérêt.

- Augmentation de taille de la cellule ; nous aurions tendance à inscrire ce critère parmi les premiers.

- Augmentation de taille du noyau et anisonucléose : le premier signe nous a paru mériter une meilleure place.

- Basophilie cytoplasmique : elle nous paraît contingente.

- Groupements cellulaires : certains auteurs y insistent (18), nous aurions tendance à rejoindre l'opinion la plus commune qui ne leur accorde pas de signification.

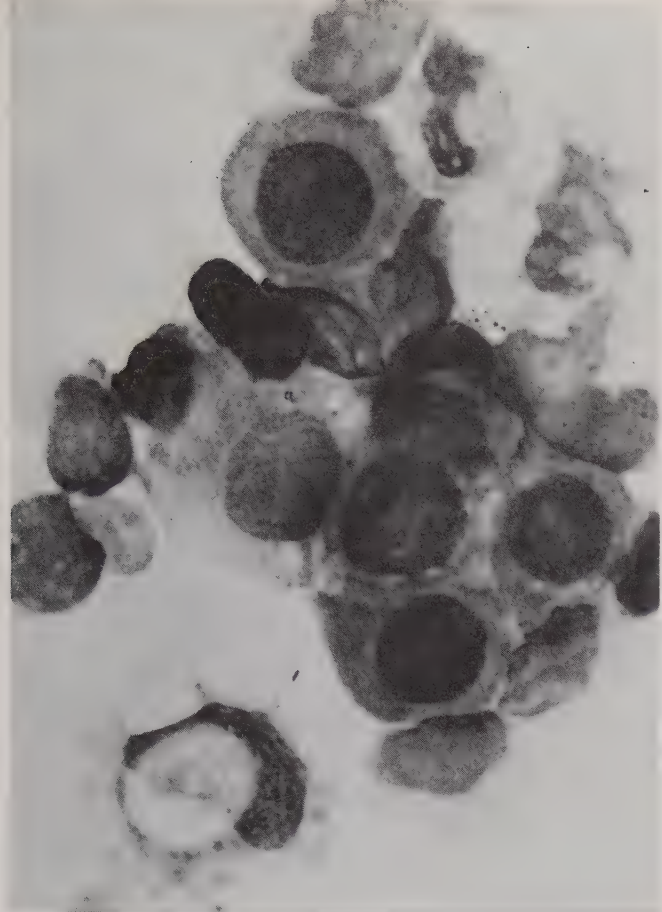
- Anisocytose : peu intéressante.

- Mitose atypique : signe qui nous semble aussi mériter une meilleure place, mais il est rarement présent.

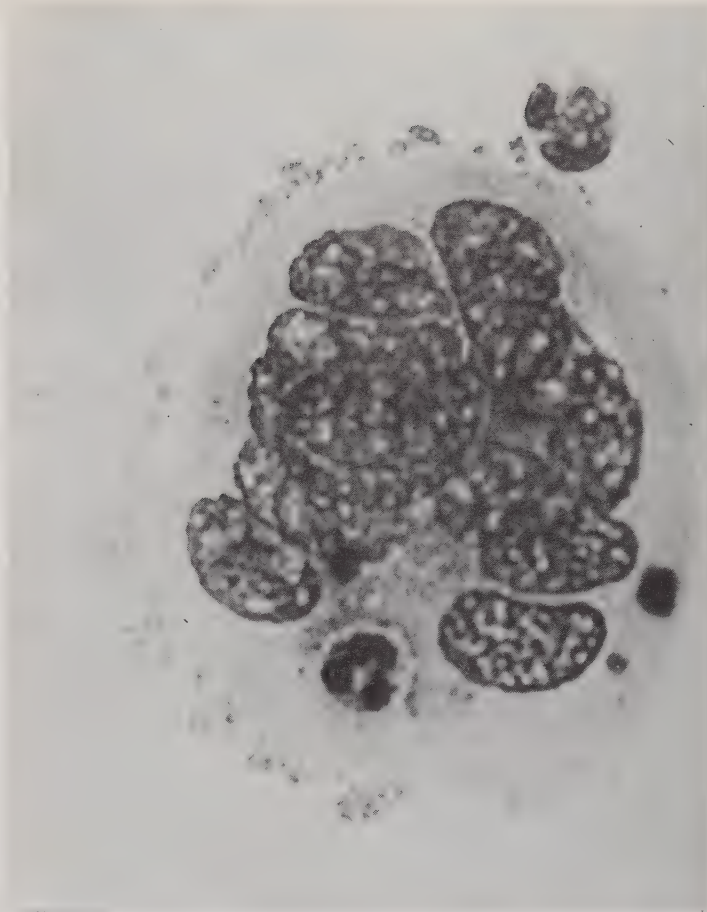
- Vacuoles nucléaires et cytoplasmiques : très fréquentes dans les cellules néoplasiques, mais sans valeur à notre avis.

- Présence de mitoses normales : sans valeur non plus pour la plupart des cytologistes.

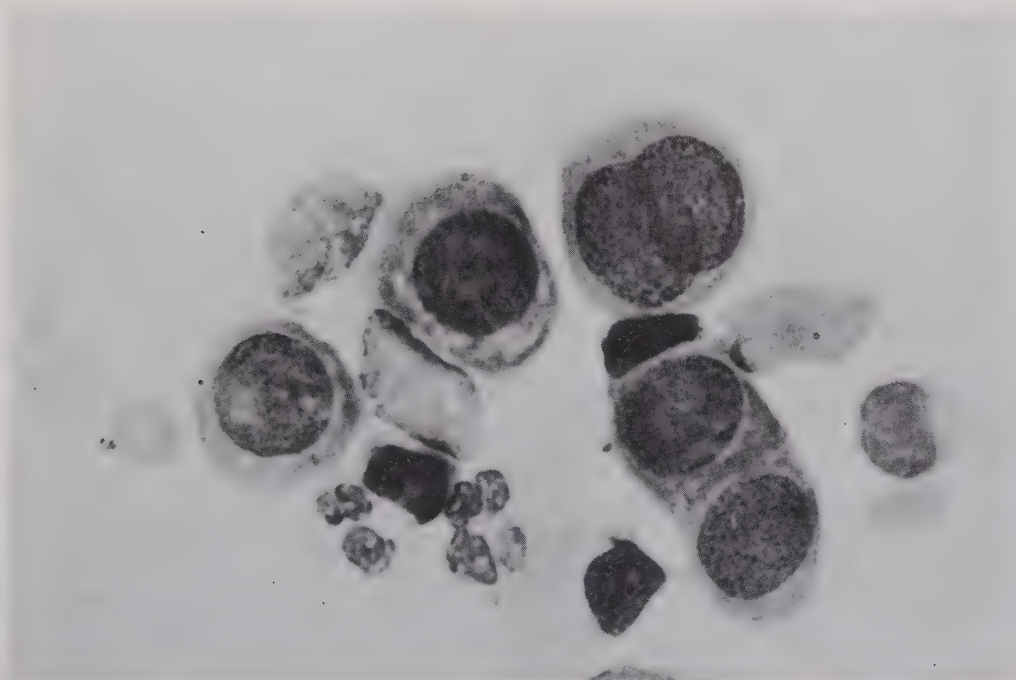
o
o o
o



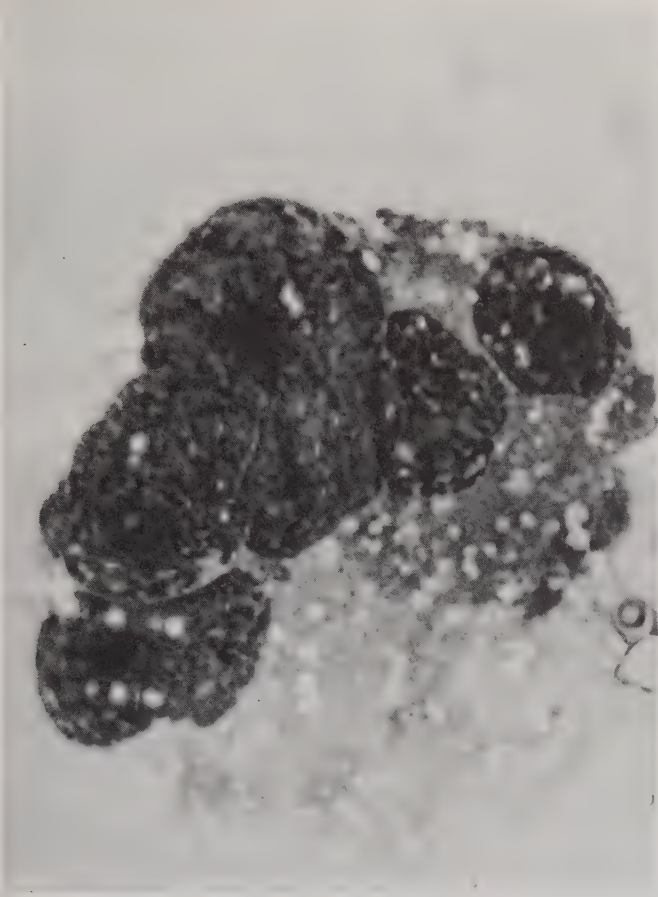
Amas de cellules mésothéliales



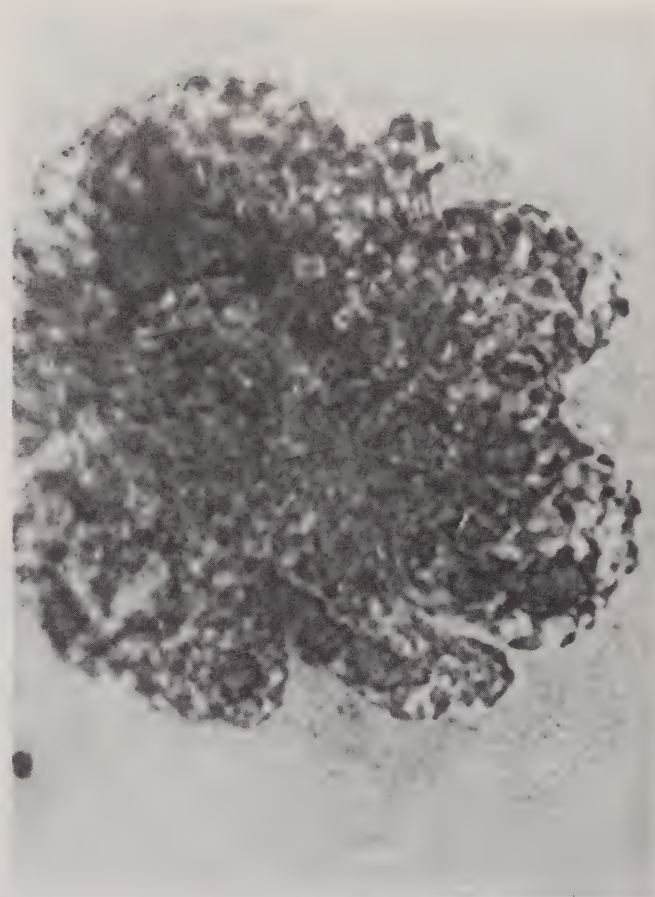
Cellule maligne (métastase d'un épithélioma pulmonaire indifférencié petites cellules). Phénomène de clasmatose à la périphérie du cytoplasme.



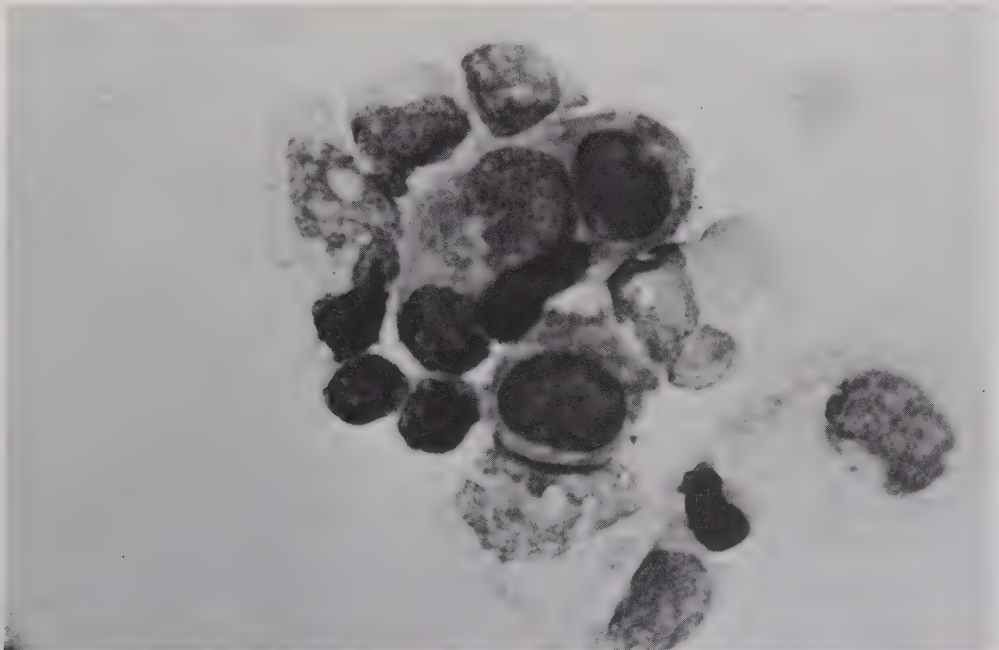
Quelques cellules mésothéliales : l'une est binuclée (en haut et à droite). Celles qui sont situées en bas et à droite paraissent provenir d'une amitose.



Cellule maligne (métastase d'un épithélioma pulmonaire indifférencié).
Dystrophie et gigantisme nucléaire.



Cellule maligne (métastase d'un épithélioma pulmonaire indifférencié).
Monstruosités nucléolaires.



Quelques cellules mésothéliales sont entourées de macrophages ; à gauche de l'amas trois lymphocytes.

CHAPITRE III

ETUDE ANALYTIQUE DE NOS 52 OBSERVATIONS

A - LES PLEURESIES CANCEREUSES

Nous présentons 17 cas de pleurésies cancéreuses dont 7 peuvent être considérées comme primitives, et 10 probablement métastatiques.

1 - Les Pleurésies cancéreuses primitives :

Le diagnostic qui avait pu être soupçonné sur des arguments cliniques (douleurs et dyspnée importantes) et radiologiques (existence de festons pleuraux) dans le mésothéliome, a été affirmé formellement dans 4 cas par l'anatomie-pathologique. C'est ainsi que trois mésothéliomes pleuraux ont été diagnostiqués par biopsie au cours d'une thoracotomie exploratrice (2 cas) et par biopsie d'un ganglion sus-claviculaire (1 cas). De même, le diagnostic de sarcome réticulo-lymphoblastique a été vérifié par l'examen anatomo-pathologique pratiqué sur les pièces d'autopsie (1 cas).

Nous aurions aimé avoir la même certitude anatomique pour les trois autres mésothéliomes de notre série ; cependant, il apparaît que les arguments cliniques, radiologiques, et l'évolution de ces trois pleurésies chroniques vers le décès nous ont permis de retenir ce diagnostic avec le maximum de chances de certitude. En tout cas, si le diagnostic de mésothéliome pleural n'a pu être affirmé, celui de malignité ne paraissait faire aucun doute, ce qui reste le plus important dans le cadre de notre étude d'une confrontation des résultats cytologiques en fonction du diagnostic clinique. Il n'a donc pas pu s'agir dans ces cas où le diagnostic de certitude n'a pu être établi et où la cytologie s'avérait positive, de faux positifs.

2 - Les Pleurésies cancéreuses secondaires :

Ces 10 pleurésies se répartissent en 4 pleurésies satellites d'un néoplasme bronchique, 4 pleurésies apparaissant chez des malades ayant été opérées d'un néoplasme du sein, 1 pleurésie associée à une tumeur bronchique maligne chez une malade ayant été opérée d'un néoplasme du col utérin, 1 pleurésie droite

chez un sujet porteur d'un néoplasme du foie dont il a été impossible de préciser s'il s'agissait d'une localisation hépatique primitive ou secondaire.

a) Nous allons d'abord étudier les 4 pleurésies secondaires à un néoplasme bronchique. Trois des quatre localisations bronchiques étaient un néoplasme périphérique (dont 2 cas à forme d'image ronde excavée). On connaît les difficultés rencontrées pour le diagnostic de telles localisations, et on ne s'étonnera pas que la bronchoscopie n'ait mis en évidence aucun signe direct ou indirect de néoplasme. Dans le 4e cas, il s'agissait d'un néoplasme d'une grosse bronche. La radio objectivait en effet une atélectasie des segments apical et dorsal du lobe supérieur gauche ; on ne s'étonnera pas que la bronchoscopie, même avec optique à 90°, n'ait pas permis de visualiser le néoplasme, et a fortiori d'en faire un prélèvement pour l'anatomie-pathologique.

C'est dans ces cas de néoplasmes périphériques ou de ceux des grosses bronches difficiles à explorer par l'endoscopie, que le cytodagnostic des produits d'aspiration bronchique au cours d'endoscopie, et plus simplement encore des crachats prélevés plusieurs jours de suite, prend toute sa valeur, évitant au malade la thoracotomie exploratrice. Le cytodagnostic de l'expectoration bronchique a été trouvé positif dans ces 4 cas, et doit être considéré comme un argument formel, d'autant que notre expérience nous a montré la sécurité de cette méthode puisque nous n'avons trouvé aucun faux positif depuis plusieurs années. (4). Ces 4 cas sont donc certainement des néoplasmes bronchiques, ce qui a été confirmé par le contexte clinique de l'évolution.

La ponction biopsie de la plèvre a été pratiquée une seule fois et a montré qu'il s'agissait d'un néoplasme pleural métastatique, seul cas où la cytologie pleurale a été en défaut dans ces 4 observations.

b) Les 4 pleurésies secondaires à un néoplasme du sein, se répartissent ainsi :

Dans 3 cas, il s'agissait de malades ayant eu une mastectomie, 1 an, 3 ans et 10 ans auparavant ; dans ce dernier cas, le malade avait également eu une gastrectomie pour néoplasme 20 ans avant la pleurésie. Il s'agissait de pleurésies d'apparition insidieuse, chroniques et récidivantes, sans autre signe qu'un état subfébrile. Le liquide de ponction n'était hémorragique que dans un seul cas.

La 4e pleurésie a été découverte en même temps que le néoplasme du sein. Cependant le diagnostic étiologique de la pleurésie était bien difficile. La cuti phlycténulaire, la présence de bacilles de Koch dans les crachats, pouvaient

plaider en faveur du diagnostic de pleurésie bacillaire. Cependant, le contexte clinique (néoplasme du sein avec métastases osseuses et pulmonaires), le caractère hémorragique de l'épanchement et l'évolution rapide vers le décès plaident en faveur de la nature métastatique de cette pleurésie. Dans cette hypothèse, on expliquerait la présence de bacilles de Koch dans les crachats comme des "B. K. de sortie", chez une ancienne bacillaire dans lésion pulmonaire évolutive.

c) Une pleurésie droite légèrement hémorragique, apparue chez une femme de 38 ans ayant subi 6 ans auparavant une hystérectomie avec lymphadénectomie pour un néoplasme du col utérin au stade I : les radiographies objectivaient une atélectasie de tout le sommet droit. La bronchoscopie montrait une tumeur mammelonnée à l'origine de la bronche souche droite. Une biopsie de cette tumeur a confirmé la malignité et précisé qu'il s'agissait d'un épithélioma malpighien bronchique. Deux possibilités peuvent être émises : cette malade a présenté deux épithéliomas différents à 6 ans d'intervalle, ou bien les localisations bronchiques et pleurales étaient secondaires à l'épithélioma du col utérin. L'histologie elle-même ne permet pas de résoudre formellement le problème. En effet, on ne connaît pas l'histologie du cancer du col, et il pouvait s'agir d'un cancer malpignien kératinisant de l'exocol, auquel cas, la localisation bronchique secondaire n'est pas impossible.

d) La dernière pleurésie cancéreuse secondaire de notre série était associée à un néoplasme du foie. Il s'agissait d'un homme de 60 ans ayant une cirrhose éthylique connue depuis de nombreuses années, sans signe de décompensation. Il est hospitalisé pour une pleurésie droite et une baisse importante de l'état général. L'examen clinique montrait un très gros foie dur, marronné très suspect de malignité. La pleurésie était sérofibrineuse à prédominance de polynucléaires. L'état général du malade nous a empêché de pratiquer d'autres examens qui auraient permis d'affirmer le néoplasme du foie et éventuellement de rechercher une localisation digestive primitive, mais l'évolution rapide vers la mort dans la cachexie néoplasique nous a confirmé la malignité de son affection.

B - LES PLEURESIES NON CANCEREUSES

1 - les Pleurésies tuberculeuses

La 2^e étiologie en fréquence de nos malades concerne les pleurésies tuberculeuses. Nous en avons 16 cas. Six d'entre elles sont survenues chez des sujets jeunes, en l'absence de lésions parenchymateuses pulmonaires (pleurésies secondaires) et 8 d'entre elles sont des pleurésies satellites de tuberculose parenchymateuse pulmonaire (excavées : 4 cas - non excavées : 4 cas). Le diagnostic de bacillose soupçonné sur la clinique et l'hyperallergie tuberculinique rencontrée le plus souvent, a pu être affirmé formellement par la bactériologie dans 8 cas sur 14 (B.K. dans les crachats : 4 cas - B.K. dans la plèvre : 6 cas). Dans les 6 autres cas, l'évolution favorable sous traitement a constitué dans l'ensemble du contexte, l'élément déterminant du diagnostic.

Deux autres cas sont à individualiser : Une tuberculose miliaire de la plèvre, prouvée histologiquement, découverte lors d'une pleurectomie gauche pour pachypleurite suspecte de néoplasme - Un pyopneumothorax tuberculeux, récidivant, hémorragique, s'étant manifesté 20 ans après un pneumothorax thérapeutique. L'évolution favorable avec un traitement antibacillaire, et sur le plan local, avec l'administration dans la cavité pleurale de fibrinogène et d'Auréomycine, a fait la preuve de la bénignité de l'affection dont l'étiologie tuberculeuse a été confirmée par une culture positive de l'expectoration.

2 - Les Pleurésies séro-fibrineuses isolées, ou survenant dans le contexte d'une pneumopathie :

Il s'est agi dans 7 cas sur 10, de pleurésies aiguës sérofibrineuses et quelquefois hémorragiques, associées le plus souvent à des images de réticulo-nodulation non systématisées pulmonaires. Survenues chez des malades le plus souvent âgés (4 entre 69 et 85 ans), en mauvais état général, elles ont évoqué la possibilité de pleurésies malignes secondaires satellites d'un néoplasme pulmonaire sous-jacent. Les bilans clinique, biologique, et l'évolution ont permis de confirmer la nature bénigne de ces pleuro-pneumopathies. Lorsque nous avons pratiqué la sérologie virale, elle était négative.

Enfin, 3 cas de pleurésies aiguës, survenues chez des adultes jeunes, dont 2 sont apparues dans les suites immédiates d'un accouchement : il n'y avait aucun signe d'embolie pulmonaire. L'étiologie virale suspectée par l'intensité des

signes cliniques de début et par l'évolution rapidement satisfaisante, n'a été prouvée qu'une seule fois biologiquement. Précisons que nous n'avons pu refaire dans la majorité des cas, le 2e prélèvement destiné à la sérologie virale, 15 jours après le premier, lequel s'avère en fait souvent seul positif.

3 - Les Pleurésies purulentes :

Deux cas de pleurésies purulentes, l'une de la grande cavité gauche, l'autre enkystée. La première, apparue dans les suites d'une grippe (sérologie virale positive), était une staphylococcie pleuro-pulmonaire dont le germe a été retrouvé dans la plèvre et les crachats. La seconde était une pleurésie purulente enkystée postérieure à bactériologie négative, ayant rétrocedé avec un traitement anti-infectieux intensif et des ponctions répétées. L'absence de germe peut être expliquée par un traitement antibiotique administré avant l'hospitalisation.

4 - Les Pleurésies cardiaques :

Trois cas de pleurésies cardiaques : la première apparue associée à des oedèmes des membres inférieurs et une ascite chez un malade présentant une cardiopathie organique décompensée et une cirrhose biliaire également décompensée. La seconde, chez un homme âgé de 75 ans, asystolique depuis de nombreuses années ayant présenté déjà plusieurs décompensations à type d'oedèmes malléolaires. Le dernier cas était une pleurésie satellite d'un infarctus pulmonaire chez un malade en arythmie complète.

5 - Les autres pleurésies :

- Deux cas de pleurésies à éosinophiles d'étiologie indéterminée. Le bilan biologique a éliminé une collagénose. Il n'a pas été retrouvé de cause parasitaire et le contexte n'était pas celui d'une affection allergique qui aurait pu les intégrer dans le syndrome humoral de Loëffler.

- Un cas de pleurésie aiguë dont il a été impossible de faire le diagnostic étiologique. Survenue chez une femme de 37 ans, au 8e mois de sa première grossesse, associée à des adénopathies médiastinales bilatérales, elle a fait craindre une réaction pleurale au cours d'une réticulopathie maligne. Le liquide pleural était clair, sérofibrineux, à prédominance de lymphocytaires. L'état infectieux du

début et les anomalies radiologiques se sont estompées en 10 jours avec un traitement associant antibiotiques et corticoïdes. Après l'accouchement, l'examen clinique et radiologique était entièrement normal.

- Une réaction pleurale satellite d'un pneumothorax par rupture de bulle d'emphysème chez un ancien tuberculeux.

o
o o
o

CHAPITRE IV

RESULTATS CYTOLOGIQUES

A - RESULTATS CYTOLOGIQUES GLOBAUX

Nous avons examiné les liquides pleuraux de tous nos malades présentant une pleurésie aiguë ou chronique, séro-fibrineuse ou hémorragique, hospitalisés dans le service depuis 1964. L'examen cytologique n'a pas été influencé par la clinique, inconnue le plus souvent du cytologiste, en raison de l'éloignement du laboratoire.

Les malades ont été le plus souvent ponctionnés plusieurs fois, soit pour confirmer un diagnostic de malignité, soit pour le mettre en évidence. Cependant, certains malades n'ont eu qu'un examen cytologique. Dans ces cas, notre réticence à pratiquer des ponctions itératives dans le seul but de répéter les examens cytologiques, s'explique par le fait que nous avons noté qu'elles constituaient parfois un traumatisme physique et psychologique chez des malades en état général déjà médiocre.

Nous avons 4 types de résultats cytologiques : négatif, atypies, suspect et positif. La cytologie négative est celle qui n'a pas mis en évidence de cellule maligne. Les atypies signifient l'existence d'anomalies morphologiques des cellules, mais ayant un caractère plutôt bénin. Une réponse suspecte correspond à des anomalies cellulaires qui peuvent en imposer pour des signes de malignité mais dont le nombre des critères est insuffisant pour pouvoir l'affirmer. Une réponse positive est celle qui correspond à l'existence de cellules ayant des signes indiscutables de malignité.

Les pleurésies malignes ont eu leur confirmation cytologique, 11 fois sur 17, soit 64,7 %. Ce pourcentage correspond à peu près à celui retrouvé par la majorité des auteurs, voire même très légèrement supérieur (tableau 1).

Nous avons 2 faux positifs, soit 3,84 % de l'ensemble des pleurésies étudiées. Il se trouve que ces deux faux positifs ont été trouvés chez des malades pour lesquels le cytodagnostic a été pratiqué à titre systématique, alors que nous n'avions aucune raison de suspecter la malignité.

B - RESULTATS CYTOLOGIQUES COMPARES A L'ETUDE CLINIQUE

1) LA CYTOLOGIE DANS LES PLEURESIES CANCEREUSES

a - La cytologie dans les tumeurs primitives de la plèvre :

Nos 7 pleurésies cancéreuses primitives ont eu 4 fois leur confirmation cytologique. Cependant, le tableau 1 fait apparaître que les 3 cas de mésothéliomes prouvés par l'histologie ont une cytologie négative, et que c'est précisément dans les cas où le cytodagnostic s'est avéré positif que nous n'avons pas la preuve histologique. En réalité, dans ces 3 cas, la positivité même du cytodagnostic, ajoutée aux suspicions de la clinique, ne nous a pas incités à poursuivre les investigations par des méthodes pour la plupart traumatisantes.

Il est à noter que nous avons 1 cas où le premier examen cytologique du liquide pleural orientait vers un mésothéliome. Il est regrettable que nous n'ayons pas la preuve histologique, puisque la présomption cytologique du mésothéliome avait été faite (sans aucun renseignement sur le malade), ce qui apparaît comme un fait rarement mentionné dans la littérature.

Enfin, la 7e pleurésie primitive dont la nature sarcomateuse a été prouvée par l'autopsie, avait son seul examen cytologique non seulement positif, mais orientant vers une lympho-réticulopathie maligne qui a été confirmée par l'histologie. Le même fait a été rapporté récemment par MOREL dans la thèse d'ABBAS inspiré par GALY (13), au sujet des manifestations pleurales au cours des lympho-réticulopathies malignes.

b - La cytologie dans les pleurésies métastatiques :

Dans les pleurésies satellites d'un néoplasme bronchique, nous avons 3 résultats positifs et un négatif. Il est intéressant de souligner que la pleurésie dont la cytologie est négative, n'a été ponctionnée qu'une seule fois.

Les pleurésies apparues après mastectomie pour néoplasme du sein, ont eu 2 fois sur 4 leur confirmation cytologique. Une des deux pleurésies à cytologie négative n'a été ponctionnée qu'une fois.

La pleurésie associée à une tumeur bronchique, mais qui peut être consi-

dérée comme secondaire d'un épithélioma du col utérin a eu 4 fois une cytologie positive.

La pleurésie secondaire à un épithélioma du foie a été ponctionnée 2 fois. Seule, la 2e cytologie est positive.

2) LA CYTOLOGIE DANS LES PLEURESIES NON CANCEREUSES

a - La cytologie dans les pleurésies tuberculeuses :

Les pleurésies tuberculeuses de notre série ont une cytologie négative, sauf 1 cas extrêmement troublant où l'on a mis en évidence des cellules malignes à plusieurs reprises dans les liquides de ponction.

b - La cytologie dans les pleurésies sérofibrineuses isolées ou satellites d'une pneumopathie :

Ces 10 affections bénignes ont toutes eu une cytologie négative. Cependant, dans 5 ans, ont été trouvées des anomalies des cellules mésothéliales (4 atypies et 1 suspect). Dans une certaine mesure, la constatation de telles anomalies pourrait plaider en faveur de l'origine virale de la pleurésie ou de la pleuro-pneumopathie, dans un diagnostic qui hésiterait avec une étiologie tuberculeuse. Enfin, dans ce groupe, nous avons inclus une pleurésie dont la cytologie montrait une lymphocytose presque exclusive, mais avec 50 % de lymphocytes extrêmement jeunes et des lymphoblastes. Il s'agissait en fait d'une pleurésie sérofibrineuse apparue chez une jeune femme, 15 jours après un accouchement. Le bilan clinique (intensité du tableau infectieux au début) et biologique (numération et formule sanguine et myélogramme normaux), ainsi que l'évolution favorable vers la guérison complète, a fait suspecter une origine virale, malgré la sérologie négative.

c - Les autres pleurésies : purulentes, cardiaques, pleurésies à éosinophiles, la pleurésie aiguë d'étiologie indéterminée ont eu une cytologie négative.

d - Reste la pleurésie de notre malade ayant eu un pneumothorax par rupture d'une bulle d'emphysème, qui nous a beaucoup surpris par une réponse cytologique positive. Il s'est agi manifestement d'un faux positif.

Tableau 1
ETUDE COMPARATIVE DES RESULTATS DES DIFFERENTS AUTEURS

AUTEURS	POSITIFS VRAIS PAR RAPPORT AUX PLEURESIES CANCEREUSES	FAUX NEGATIFS % AUX PLEURESIES CANCEREUSES	FAUX POSITIFS % A L'ENSEMBLE DES PLEURESIES ETUDIEES
D. JOHNSON	5 classes (type Papanicolaou) 20 % classe III 38 % classe IV et V } 58 %	42 %	3,6 % classe III 0 % classes IV et V
GRIMSLEY GRAHAM R. MAC DONALD	50 %	65 %	0,33 %
DE GRAILLY H. LEGER	73 %	23 %	4 %
CHRETIEN et PARIENTE	48 %	52 %	6,7 %
PIERSON et LAMY	60 % si 70 %	39 %	1 % 5 %
Madame BOUVIER - TERNOIS et A. THENOT	74,3 %	25,7 %	1 %
GALY	60 %	40 %	

RESULTATS CYTOLOGIQUES GLOBAUX DE NOTRE ETUDE

	Négatif	Atypies	Suspect	Positif	
Pleurésies cancéreuses : 17 { Primitives 7 Secondaires 10	1 2	1 0	1 1	4 7	64,7 %
	35,3 %				
Pleurésies tuberculeuses : 16	14	1		1	3,8 %
Pleurésies virales ou satellites de : 10 pneumopathie	5	4	1		
	50 %				
Autres pleurésies bénignes : 9	8			1	

Tableau 2

PLEURESIES CANCEREUSES PRIMITIVES

NOM - AGE SEXE	ANTE- CEDENTS	CLINIQUE	ANA-PATH DE LA PLEVRE	CYTOLOGIE PLEURALE (Précoce -- 8 prem. jours Tardive	DIAGNOSTIC DEFINITIF & EVOLUTION
TA... 67 H	- Typhoïde - Lithiase rénale.	Pleurésie hémorragique chronique Radio : festons pleuraux	PBP : Amas cellulaire suspect de malignité	3 Atypie 4 Positive	Mésothéliome
GR... 48 H		Pleurésie sérofibrineuse chronique Radio : festons pleuraux		1 Positive et orientée vers mésothéliome 2 Positive 3 Positive	Mésothéliome - décès en 7 mois
LA... 42 H		Pleurésies bilatérale et ascite - Adénopathie sus-claviculaire droite envahie par mésothéliome (Histologie)		1 Négative	Mésothéliome - décès en 9 mois
RO... 63 F		Pleurésie chronique sérofibrineuse Radio : Festons pleuraux	Thoracotomie et histologie : Mésothéliome	1 Atypie 2 Négative 3 " 4 " 5 " 6 "	Mésothéliome
MA... 38 H	RAA et IA	Pleurésie subaiguë avec épanchement hémorragique	Thoracotomie et histologie : Mésothéliome.	1 Négative 2 Négative 3 Négative	Mésothéliome - décès 6 mois.
CH... 64 H		Pleurésie chronique hémorragique Radio - Hémothorax noir		1 Positive	Mésothéliome - décès en 6 mois.
SU... 62 F		Pleurésie hémorragique et opacité radio. de la base droite, cyto. crachats positive	Vérification histo. SR lymphoblastique, envahissant médiastin, poumons et foie.	1 Positive et orientée vers une hémopathie de type paralymploblastique	Sarcome réticulo-lymphoblastique

Tableau 3

PLEURESIES CANCEREUSES SECONDAIRES

NOM - AGE SEXE	ANTECEDENTS	CLINIQUE	ANA-PATH DE LA PLEVRE	CYTOLOGIE PLEURALE (Précoce -- 8 prem. jours	DIAGNOSTIC DEFINITIF & EVOLUTION
LA... 77 H		Découverte simultanée d'une pleurésie hémor- ragique gauche et d'une opacité excavée dans le <u>LIG.</u> <u>Cyto crachats positive</u>	<u>PBP</u> : Néo- plasme	1 Négative	Néoplasme pleuropul- monaire - décès
CO... 60 H	Néoplasme bronchique abcédé périphérique du LSD. <u>Cyto. crachats positive</u>	Pleurésie sérofibrineuse et péricardite, apparues pendant le traitement.		1 Négative	Néoplasme pulmonaire avec envahissement pé- ricardique et pleural - décès
LO... 75 F		Découverte simultanée d'une pleurésie hémor- ragique gauche et d'un abcès du LSG. <u>Cyto. crachats positive</u>		1 Négative 2 Négative	Néoplasme pleuro- pulmonaire - décès
RO... 62 F	Néoplasme bronchique (atélectasie segmen- taire apicale et dorsale du LSG) <u>Cyto. crachats positive</u> Bronchoscopie négative	Pleurésie sérofibrineuse gauche apparue pen- dant le traitement.		1 Positive 2 Positive	Néoplasme pleuro- pulmonaire - Décès
SL... 38 F	Hystérectomie et lymphadénectomie pour néoplasme, 6 ans avant	Pleurésie hémorragique droite <u>Bronchoscopie</u> et biopsie d'une tumeur de la bronche souche droi- te : <u>Epi thélioma</u> <u>malpighien</u>		1 Positive 2 Positive 3 Positive 4 Positive 5 Négative	Néoplasme pleuro- pulmonaire chez une femme ayant été opérée d'un néoplasme du col utérin

BL... 61 F	Halstedt gauche 1 an avant	Pleurésie bilatérale séro-fibrineuse		1 Négative	2 Suspect	Pleurésie cancéreuse métastatique - décès -
AL... 58 F	Pleurésie droite à 38 ans BK dans les crachats au cours de l'affection actuelle	Découverte simultanée d'un néoplasme du sein avec métastases osseuses et pleurésie hémorragique droite.		1 Négative		Néoplasme du sein avec métastases pleurales probables. Décès rapide.
MA... 78 F	Gastrectomie pour néoplasme en 1945 Halstedt gauche en 1954	Pleurésie gauche hémorragique		1 Positive		Pleurésie métastatique d'un cancer mammaire très probablement
RO... 47 F	Halstedt droit + ovariectomie 3 ans avant	Pleurésie droite séro-fibrineuse		1 Positive		Pleurésie métastatique d'un néoplasme mammaire - Décès -
FO... 60 H	Cirrhose éthylique	Pleurésie droite séro-fibrineuse très récidivante		1 Négative	2 Positive	Pleurésie cancéreuse métastatique d'un néoplasme du foie - décès - rapide.

CHAPITRE V

VALEUR DE LA CYTOLOGIE PLEURALE

A - SYNTHESE DES RESULTATS

1) Le pourcentage des cytodiagnostics positifs dans les pleurésies malignes primitives et métastatiques peut apparaître relativement peu élevé (64, 7 % dans notre étude), surtout si on le compare aux résultats de la cytologie bronchique ou vaginale en particulier. Cependant, ce pourcentage correspond sensiblement à celui que l'on peut observer dans l'analyse cytologique de la plupart des épanchements des autres séreuses. Ce fait peut être expliqué par les difficultés de la cytologie des épanchements des séreuses coelomiques qui exposent à un pourcentage élevé des faux positifs. Ce risque est bien mis en évidence par PIERSON et LAMY (20) qui pensent que "toute tentative d'augmenter le pourcentage des résultats positifs entraîne parallèlement une augmentation des faux positifs" (Cf tableau 1). Ces auteurs considèrent que le pourcentage de 1 % de faux positifs est le maximum toléré pour garder sa valeur à la cytologie pleurale. Dans notre série de 52 pleurésies, nous avons 2 faux positifs, soit 3,84 %, encore que l'une de nos observations que nous détaillerons ultérieurement prête à discussion.

Ces erreurs mettent en évidence la difficulté du cytodagnostic des épanchements : l'interprétation des critères de malignité fait appel à l'expérience personnelle du cytologiste ; celle-ci s'acquiert par un travail spécialisé de nombreuses années mais elle ne mettra jamais à l'abri des faux positifs, bien que le risque aille en s'amenuisant. Cependant, malgré son imperfection, la cytologie pleurale est un examen dont on aurait tort de se priver, puisque, de toute façon, une ponction pleurale est pratiquée systématiquement lors de toute pleurésie et surtout parce que dans de nombreux cas, elle est l'élément déterminant du diagnostic. C'est ainsi que dans 4 cas de nos 7 pleurésies cancéreuses primitives, c'est la cytologie du liquide d'épanchement qui a permis de faire le diagnostic de façon précoce. En effet, dans 3 de ces cas, l'ensemble des données cliniques et radiologiques jointes à la cytologie pleurale nous a permis d'affirmer le mésothéliome et dans le dernier cas, la cytologie pleurale nous a orienté vers une lymphoréticulopathie maligne. D'autre part, dans les pleurésies métastatiques, 7 fois sur 10, la cytologie pleurale est venue confirmer leur nature cancéreuse soupçonnée en raison de leur relation éventuelle avec une tumeur maligne opérée antérieurement, ou pour d'autres cas, de leur relation avec des localisations viscérales malignes associées.

théliomes dont la prolifération se fait en direction des couches profondes de la plèvre.

c) Dans un certain nombre de cas, on peut également attribuer l'échec du cytodagnostic, au fait que certaines pleurésies satellites de cancers régionaux (en particulier bronchique et mammaire) peuvent être des pleurésies réactionnelles. C'est le cas des pleurésies satellites de troubles ventilatoires (quel que soit le calibre de la bronche intéressée), essentiellement l'infection en amont d'une sténose néoplasique ou l'abcédation d'une tumeur intra-pulmonaire. C'est le cas également des pleurésies satellites d'un infarctus pulmonaire au cours des cancers bronchiques ; l'interprétation physio-pathologique de ces infarctus étant donnée par G. CHOMETTE et R. ABENALET qui ont constaté "l'hypervascularisation de la plèvre en rapport avec des anastomoses pleuro-pulmonaires et bronchiques". Ces faits rapportés par L.M. BOUVIER-TERNOIS et A. THENOT (3) ont une confirmation histologique. Ces derniers auteurs ont observé l'existence de lésions de thrombose avec infarctissement, à distance de la tumeur bronchique, et siégeant parfois dans la zone conjonctivo-sous-pleurale.

d) Par ailleurs, un malade porteur d'un néoplasme, quel qu'il soit, peut évidemment présenter une pleurésie d'étiologie bénigne. Nous n'en avons, pour notre part, pas rencontré.

Si les faux négatifs de la cytologie pleurale peuvent trouver une justification, la conséquence pratique de tels résultats n'est jamais très importante. Souvent le contexte clinique est suffisamment évocateur et les autres méthodes de diagnostic font la preuve de la nature cancéreuse de la pleurésie.

Donc, la cytologie pleurale, tout en restant pour de nombreux auteurs et pour nous, une méthode de grand secours diagnostique, est prise en défaut dans environ un tiers des cas. Mais cette méthode n'est en aucun cas compétitive ; d'autres moyens permettent souvent de faire le diagnostic de néoplasme lorsque le cytodagnostic s'avère négatif. Précisons que dans certains cas, le cytodagnostic pris en défaut lors du ou des premiers prélèvements n'a pas été répété dès que les autres examens ont révélé la nature cancéreuse de la pleurésie.

2) Les faux positifs

Il n'en est pas de même d'un résultat faussement positif. Heureusement, dans la majorité des cas, ce résultat paraît discordant en raison du contexte clinique (ce fut le cas de nos deux observations), et il n'influencera pas la thérapeutique. Il

2) Quant aux pleurésies non cancéreuses, nous pensons qu'aucune image cytologique n'est caractéristique de l'affection causale. C'est ainsi qu'il nous semble impossible d'affirmer ni la pleurésie tuberculeuse devant une réaction lymphoblastique, ni la pleurésie cardiaque devant une réaction mésothéliale. Il est intéressant de constater que dans notre série de 10 pleurésies virales ou satellites de pneumopathie, nous avons eu 4 atypies et 1 résultat suspect c'est-à-dire des anomalies cytologiques pour la moitié des malades de cette série. Cette difficulté d'interprétation ne nous étonne pas car les affections virales peuvent perturber de façon marquée l'aspect des cellules. La cytologie bronchique a montré de tels faits (Professeur BRUN et collaborateurs) (4).

B - LES DEFAILLANCES DE LA CYTOLOGIE PLEURALE

1) Les faux négatifs

Nous avons 6 pleurésies cancéreuses avec une cytologie négative, soit 35,3 %. Toutefois, il se peut que ces 6 cas ne soient pas tous des faux négatifs. En effet, l'existence d'un épanchement pleural, sans cellule maligne, chez un sujet porteur d'un cancer primaire de voisinage ou métastatique pleural a été constatée par de nombreux auteurs français et étrangers.

a) Dans certains cas, les localisations malignes desquament peu. Ce fait est souligné par DELARUE et LAUMONIER (8) qui pendent que "l'absence de cellules malignes ne veut pas dire absence de cancer", car il existe des cancers pleuraux primaires et secondaires qui ne desquament pas. L'absence de desquamation peut être attribuée, selon GALY (15), au fait que "le cancer peut former une coque très épaisse avec réaction conjonctive très importante qui empêche la desquamation des cellules". Dans les cas de mésothéliome malin, PIERSON et LAMY (20) ont constaté l'absence fréquente de cellules malignes dans les liquides d'épanchement, l'attribuant au fait que "la prolifération tumorale entraîne un épaississement de la plèvre et se développe le plus souvent en tache d'huile". Nous apportons la même observation quant à la négativité fréquente du cytodagnostic dans le mésothéliome, puisque trois de nos observations ont une cytologie négative.

b) L'infiltration carcinomateuse sous-pleurale peut également expliquer dans certains cas l'absence de cellules malignes dans le liquide d'épanchement. Pour GALY (15), certaines pleurésies cancéreuses sont dues à des propagations ganglionnaires métastatiques sous-pleurales qui permettent l'épanchement du liquide, mais non la diffusion des cellules elles-mêmes". C'est peut-être le cas de certains méso-

fera tout au plus pratiquer des examens complémentaires pour essayer de trancher le problème diagnostique. Mais, il est des cas où l'ensemble des données cliniques et même radiologiques orientant déjà vers un néoplasme, une réponse faussement positive pourrait amener à une conduite erronée, médicale, physiothérapique, voire même chirurgicale.

Il est intéressant de présenter dans leurs détails, nos deux observations de pleurésie bénigne, chez lesquelles la cytologie a mis en évidence des cellules malignes.

o
o o
o

OBSERVATIONS DE JOSEPH CH... - DOSSIER N° 6 468

Italien de 60 ans ayant subi une gastrectomie pour ulcère, 10 ans auparavant, et présenté une pleurésie d'origine indéterminée à l'âge de 36 ans.

La maladie actuelle est un pneumothorax gauche s'étant manifesté progressivement en l'absence de tout signe infectieux (N. F. sanguine et V.S. normales). C'est la radiographie pulmonaire qui a révélé un comblement du cul de sac pleural gauche. De plus, la tomographie de face à 9 cm montrait des images bulleuses et quelques nodules calcifiés anciens du sommet gauche. La notion d'une tuberculose ancienne et l'existence d'une cuti phlycténulaire actuelle fait évoquer une réactivation bacillaire avec pneumothorax symptomatique.

C'est alors que la cytologie pleurale faite à titre systématique nous indique "la présence de rares cellules malignes de type épithélial".

Le malade est de nouveau ponctionné. Le nouvel examen cytologique montre "un étalement ne contenant que très peu de cellules qui sont déformées. Cependant, un amas a quand même attiré l'attention vers la malignité, sans pouvoir l'affirmer".

Les autres examens ont tous été négatifs, en particulier : pas de B. K. ni de cellules malignes dans les crachats. Une ponction-biopsie pleurale à l'aiguille d'Abrams a échoué.

Le malade étant en excellent état général, l'épanchement pleural ne se reproduisant pas, le poumon étant revenu à la paroi, le malade est renvoyé chez lui avec un traitement antibacillaire.

Il a été vu un an plus tard en excellent état général.

Il s'est donc agi d'un pneumothorax avec réaction liquidienne chez un ancien tuberculeux en état d'hyperallergie tuberculinique.

o
o o

OBSERVATION DE MICHEL SA... - DOSSIER N° 6 482

Jeune homme de 23 ans, présentant une obésité constitutionnelle familiale, ayant comme seul antécédent pathologique un R.A.A. survenu à l'âge de 17 ans qui n'a laissé aucune séquelle.

La maladie actuelle débute en juin 1966, par une douleur de la base thoracique droite qui dure une semaine en s'accroissant. Puis, apparaissent une dyspnée et des signes généraux importants : température - 38° - 38° 5, sueurs nocturnes, malaise général et même une perte de connaissance. C'est alors qu'est découvert un épanchement pleural droit, et que le malade est adressé dans le service. La VS est à 32 %, la cuti est faiblement positive, la numération formule sanguine est normale. Une ponction évacuatrice ramène 1 litre de liquide séro-fibrineux, à Rivalta positif, avec une prédominance de polynucléaires (60 %). Radiologiquement, le parenchyme pulmonaire sous-jacent est normal. L'épanchement se reproduit rapidement, ce qui nécessite d'autres ponctions évacuatrices.

Alors que rien n'oriente le diagnostic, l'examen cytologique pratiqué avec le liquide de la première ponction, nous étonne : "liquide très lymphocytaire dans lequel on a trouvé une ou deux cellules tellement atypiques que seul le jeune âge du sujet nous empêche de considérer comme suspectes".

Devant ce résultat surprenant, on prélève à nouveau du liquide pleural pour un nouvel examen cytologique. A ce moment, le malade présente un clocher fébrile à 39° avec un point de côté pendant 12 jours au terme desquels s'est constitué un nouvel épanchement abondant. La 2e cytologie est encore plus surprenante : "on trouve encore sur le nouvel étalement une cellule plus que suspecte de malignité. Elle a pu faire penser à une cellule de Sternberg."

D'autres examens sont pratiqués : les tests viraux sont négatifs. L'électrophorèse des produits sanguins montre une diminution des β et γ globulines. La formule du liquide pleural s'est modifiée : 80 % de lymphocytes, 10 % de polynucléaires, 10 % de cellules.

La pleurésie s'est renouvelée pendant trois mois, nécessitant de nombreuses ponctions. Les résultats cytologiques surprenants nous font pratiquer un myélogramme avec lymphographie. Ce dernier examen s'est avéré normal. Par contre, le myélogramme montre "une moelle riche avec plasmocytose nette, réactionnelle, en faveur d'une affection néoplasique ou paranéoplasique" (Professeur Agrégé MOREL).

Trois mois après le début de l'affection, l'épanchement s'est cloisonné en avant. Il existe un pneumothorax limité avec décollement de la plèvre viscérale qui semble épaissie à sa partie inférieure, mais on ne voit pas d'image tumorale. Toutes les inoculations et cultures de B. K. restent négatives. L'état général est bon. On pratique une dernière ponction pour cytologie et on renvoie le malade chez lui sans traitement pendant trois mois. La 3e cytologie montre "une réaction lymphoïde majeure avec parfois des éléments plasmoblastiques. Les histiocytes et les macrophages sont fréquents. Un élément a attiré l'attention par son atypie".

Après trois mois de repos pendant lesquels le malade a gardé un point de côté douloureux et une fébricule vespérale, nouvelle hospitalisation pour bilan. La cuti est toujours faiblement positive, la VS à 27 %. Il persiste un petit épanchement de la base droite. De nouvelles ponctions sont pratiquées pour examens. C'est alors que nous recevons de l'Institut Pasteur, les résultats de cultures et d'inoculation au cobaye pratiquées lors du précédent séjour : ces deux examens mettent en évidence des bacilles de Koch en quantité importante, alors que 7 cultures et une inoculation précédentes avaient été négatives. La nouvelle cytologie répond : "on est frappé par deux choses : un amas cellulaire dont il est difficile de dire qu'il n'est pas métastatique, un macrophage rempli de spores qui rappellent beaucoup celles de l'histoplasma-capsulatum" Un nouveau myélogramme : "Moelle très riche, lignée granuleuse conservée. Erythroblastose nette avec éosinophilie discrète et plasmocytose. Il peut bien s'agir d'une réaction paranéoplasique."

Un traitement antituberculeux strict avec STREPTOMYCINE, INH, PAS est institué et le malade est renvoyé chez lui.

Une dernière cytologie du liquide pleural est pratiquée avant le départ : "A côté d'une abondante lymphocytose, on est frappé par de nombreuses cellules réticulaires qui représentent éventuellement des atypies et qui sont accompagnées d'une quantité non négligeable d'éléments plasmocytaires et plasmoblastiques. Une seule cellule est franchement anormale, qui a pu évoquer un élément épithélial, métastatique."

Le malade est revu 4 mois après. L'amélioration radiologique des lésions pleurales était certaine après le traitement antituberculeux. Les examens pratiqués ont éliminé une collagénose et le myélogramme montrait "une moelle plutôt pauvre avec une légère plasmocytose irritative et une petite éosinophilie".

Ce malade est alors considéré comme guéri mais reste néanmoins sous surveillance médicale. L'existence de B. K. à la culture du liquide pleural et à l'inoculation au cobaye a fait la preuve de la nature tuberculeuse de la pleurésie, mais rien n'a permis d'interpréter cliniquement, les anomalies cytologiques à la fois

pleurales et médullaires, constatées à plusieurs reprises.

Les deux faux positifs dont nous venons de présenter les observations ont donc été observés au cours d'épanchements pleuraux dont l'origine tuberculeuse a été prouvée pour l'un d'eux, et fortement suspectée pour l'autre. Pour le cas de Michel SA. . . un doute quant à la bénignité de l'affection reste dans l'esprit du clinicien et du cytologiste en raison des anomalies cellulaires observées tant pleurales que médullaires : ce malade reste donc sous surveillance médicale. Du point de vue cytologique, l'interprétation de ces résultats faussement positifs, met en évidence la difficulté du cytodagnostic pleural. Les épanchements coelomiques représentent à la fois un milieu de cytoformation et de cytolyse où l'hyperplasie des cellules mésothéliales et leur sénescence se manifestent par des anomalies structurales qui en imposent quelquefois pour des signes de malignité.

o
o o

CONCLUSIONS

L'étude systématique de 52 pleurésies hospitalisées en 2 ans dans un service de Pneumo-Phtisiologie, met en évidence la fréquence actuelle des pleurésies néoplasiques qui représentent 17 observations soit 34 % de nos malades. Les pleurésies tuberculeuses sont au nombre de 16, mais il est vraisemblable qu'un assez grand nombre de celles-ci échappe aujourd'hui à l'hospitalisation systématique.

Les critères cliniques habituels ne permettent guère d'affirmer l'étiologie d'une pleurésie. Nous retiendrons cependant l'intensité de la douleur et de la dyspnée évocatrices d'un processus malin. L'aspect macroscopique du liquide pleural n'a qu'un intérêt restreint, en particulier le caractère hémorragique ou non de cet épanchement a une valeur limitée. Sur le plan radiologique, seul l'aspect mamelonné de la plèvre pariétale évoque avant tout un mésothéliome. Les autres anomalies radiologiques ne font que confirmer l'existence d'un épanchement sans préjuger de sa nature. Enfin, sur le plan clinique, nous insistons sur la valeur de l'anamnèse qui peut constituer un argument de présomption très important en faveur soit d'une tuberculose, soit d'une pleurésie cancéreuse secondaire.

L'étude cytologique systématique du liquide de ponction des pleurésies de nos 52 malades a permis de mettre cette technique en valeur. Pour les pleurésies néoplasiques le pourcentage des résultats cytologiques positifs est aujourd'hui important : 64,8 % dans notre requête. Pour le diagnostic des pleurésies tuberculeuses, la cytologie n'est guère concluante en soi, et il faut relever que dans ce groupe de malades, nous avons eu deux réponses faussement positives ou discutables. Enfin, dans les pleurésies virales ou satellites de pneumopathie, la cytologie peut mettre en évidence des anomalies ou des atypies cellulaires mettant parfois à rude épreuve la sagacité et l'expérience du cytologiste.

Malgré ses imperfections, la cytologie pleurale mérite donc aujourd'hui de prendre une place de choix dans les investigations biologiques que le clinicien se devra de demander devant toute pleurésie suspecte de malignité.

o
o o

VU, le Doyen :

J.F. CIER

Le Président de la Thèse :

Professeur BRUN

VU et permis d'imprimer
LYON, le 20 Novembre 1967

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BERGE (M) et GRONTOFT (O) : "Cytologic diagnosis of malignant pleural mesothelioma - Acta Cytol. 9 : 207-212 - 1965
- 2 - BERTALANFFLY (L) - MASIN (M) - MASIN (F) : "Use of acridine-orange fluorescence technique in exfoliative cytology" - Science 124 : 1024-1025 - 1956
- 3 - BOUVIER-TERNOIS (LM) et THENOT (A) : "Epanchements pleuraux. Etude cytologique" - Presse Med. 9 : 407-411 - 1961
- 4 - J. BRUN et collaborateurs : "La cytologie des cancers broncho-pulmonaires" - Journal de Médecine de Lyon : avril 1965
- 5 - CARDOZO (PL) : "A critical evaluation of 3000 cytologie analyses of pleural ascite and pericardial fluid" - Acta Cytol. 10 : 455 - 1966
- 6 - CHRETIEN (J) et PARIENTE (R) : "Etude cytologique des épanchements pleuraux" Revue Prat. 12 : 1775-1785 - 1962
- 7 - DE GRAILLY (R) - LEGER (H) - KERMAREC (J) et BIESSY (R) : "Etude cytologique des épanchements des séreuses caelomiques" - Biol. Méd. 49 : 391 - 1960
- 8 - DELARUE et LAUMONIER : "Diagnostic cytologique des cancers dans les liquides et sécrétions biologiques" - An. biol. cl. 1950 - 8e année - N° 1
- 9 - DELARUE et ORCEL : "Valeur de la méthode cytologique" - Sem. Hôp. Paris 1952 - 28 - 2035-2047
- 10 - FOOT (NC) : "Identification of types and primary sites of metastatic tumors from exfoliated cells in serous fluid" - Amer. Jour. Patho. 30 : 661-677 - 1954
- 11 - FOOT (NC) : "Identification of neoplastic cells in serous effusions" - Amer. Journ. Patho. 32 : 961-977 - 1956
- 12 - FOOT (NC) : "The identification of mesothelial cells in sediments of serous effusions" - Cancer 12 : 429-437 - 1959
- 13 - GALY (P), BRUNE (J), MOREL (P), GENTILHOMME (O), BERTHOU-DORSIT (JO), ABBAS (M) : "Les manifestations pleurales des lymphoréticulinothés malignes" - Sem - Hôp. 43 : 2614 - 1967

- 14 - GALY et MOREL : "Cytologie pleurale au cours du mésothéliome" - Symposium de la Société Hollandaise de la cytologie 8 - IX - 1961
- 15 - LAGEZE, GALY, TOURAINE : "Le diagnostic positif des pleurésies cancéreuses isolées primitives" - Revue Lyon. Med. : 1960 - tome 9 - N° 4 - 233-253
- 16 - GRAHAM (GG) MAC DONALD (JR), CLAGETT (OT) et SCHMIDT (HW) : "Examination of pleural fluid for carcinoma cells" - J. Thorac Surg. 25 : 366 - 1953
- 17 - JOHNSON (W) : "The cytological diagnosis of cancer in serous effusions". Acta Cytol. 10 : 161-172 - 1966
- 18 - PAGES (A) et MARTY (N) : "Remarques sur l'emploi de la coloration de Coleman modifiée selon Moury en cytologie des séreuses" - Arch. Anat. Path. 11 : 70-72 - 1963
- 19 - PAGES : "Cytodiagnostic des épanchements des séreuses" - Bio. et Patho. - Fév. 1958 - Vol. 6 - N° 4 - 233-253
- 20 - PIERSON (B), LAMY (P), ANTHOINE (D) et REBEIX (G) : "Cytologie des pleurésies hémorragiques" - Le poumon 22 : 77-87 - 1966
- 21 - SANDBERG (AA), YAMADA (K), KIKUCHI (Y), TAKAGI (N) : "Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. III Caryocytes of cancerous effusions". Cancer 20 : 1099-1116 - 1967
- 22 - SAPHIR (O) : "Cytologic diagnosis of cancer from pleural and peritoneal fluids" - Amer. J. Clin. Path. 19 : 309-314 - 1949
- 23 - SERGENT, KOURILSKY : "Contribution à l'étude de l'endothéliome pleural" - Presse Médicale : 1939
- 24 - SPRIGGS (AT) : "Malignant cells in serous effusions complicating bronchial carcinoma" - Thorax (London) 9 : 26-34 - 1954
- 25 - SORS : "Les mésothéliomes des cavités coelomiques" - An. Anapath. 1956 - 1 : 189-209 - N° 2
- 26 - TAGAKI : "Studies on tumors cells in serous effusions" - Am. J. Clin. Path. 1954 - 21 : 633-675

- 27 - VINCENT : "Memorial Hospital : The cytologic diagnosis of cancer" - Chapitre consacré à la cytologie pleurale - 1 volume.
- 28 - VOGT (PK) : "The cell surface in tumor virus infection" - Cancer Res. 29 : 1519 - 1963
- 29 - WIHMAN (G) : "A contribution to the knowledge of the cellular content in exsudater and transudater" - Acta Med. Scand. (suppl. 205) 1-124 - 1948
- 30 - ZEMANSKY (AP) : "The examination of fluids for tumors cells" - A.M. J. Med. S. L. - 1928 - 175-489-504

o
o o
o

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
Chapitre I - <u>HISTORIQUE</u>	3
Chapitre II - <u>TECHNIQUE ET ETUDE CYTOLOGIQUE</u>	5
A) Technique	
B) Etude cytologique	
1° Etude cytologique de la cellule mésothéliale	
2° Le contexte cytologique	
3° Etude cytologique de la cellule maligne épithéliale	
4° Etude cytologique de la cellule maligne hématopoïétique	
5° Les critères de malignité	
Chapitre III - <u>ETUDE ANALYTIQUE DE NOS 52 OBSERVATIONS</u>	21
A) Les pleurésies cancéreuses	
1° Les pleurésies cancéreuses primitives	
2° Les pleurésies cancéreuses secondaires	
B) Les pleurésies non cancéreuses	
Chapitre IV - <u>RESULTATS CYTOLOGIQUES</u>	27
A) Résultats cytologiques globaux	
B) Résultats cytologiques comparés à l'étude clinique	
1° Les pleurésies cancéreuses	
2° Les pleurésies bénignes	
Chapitre V - <u>VALEUR DE LA CYTOLOGIE PLEURALE</u>	35
A) Synthèse des résultats	
B) Les défaillances de la cytologie pleurale	
1° Les faux négatifs	
2° Les faux positifs	
CONCLUSION	43
BIBLIOGRAPHIE	45

